

## · 经验交流 ·

# 表皮生长因子受体基因突变非小细胞肺癌 腹膜转移 5 例预后分析

赵伯居 毛家远 蔡志强 姜文文 冼磊 杨光煜 刘涛

**【摘要】** 目的 分析表皮生长因子受体(*EGFR*)基因突变阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)腹膜转移患者的预后因素。方法 收集 2014—2019 年收治的 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 腹膜转移患者的临床资料。主要观察和分析指标为中位生存期(mOS),其中 mOS1 表示从确诊不可切除的中晚期肺癌开始或根治性切除术后发生复发和/或转移开始接受一线酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗至出现肿瘤耐药的时间,mOS2 表示从确诊腹膜转移开始至死亡或随访终点的时间。结果 共收集 5 例患者,均为异时性转移,第一代 TKI 治疗耐药后出现腹膜转移。耐药后再次基因检测发现 *EGFR* T790M 突变阳性 3 例。mOS1:总体为 14.4 个月;*EGFR* 19 外显子突变者为 18.8 个月,21 外显子突变者为 16.3 个月,18 外显子突变者为 15.6 个月。mOS2:总体为 7.5 个月;*EGFR* T790M 突变阳性者为 10.4 个月, *EGFR* T790M 突变阴性者为 5.2 个月;接受靶向治疗联合血管抑制剂治疗者为 12.6 个月,单纯靶向治疗者为 9.3 个月,血管抑制剂联合化学治疗者为 6.2 个月,单纯血管抑制剂治疗者为 4.2 个月。结论 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者腹膜转移后再次行基因检测非常必要,靶向治疗联合血管抑制剂治疗策略可能使患者获得更长的生存期。

**【关键词】** 表皮生长因子受体; 肺癌; 腹膜转移; 预后

肺癌是世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占比 80%,而约 75%的 NSCLC 被发现时已属中晚期<sup>[2-3]</sup>。已有研究<sup>[4-6]</sup>表明,靶向治疗和免疫治疗可显著延长 NSCLC 患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)<sup>[4-6]</sup>。远处转移作为 NSCLC 治疗失败的主要原因严重影响患者的预后。国内外对 NSCLC 常见转移(脑、骨、肝和肾上腺)已建立了相应的诊疗指南,但对于少见部位的转移,由于缺乏系统认识,治疗上仍面临巨大挑战。腹膜转移是 NSCLC 罕见转移之一,由于缺乏特异性症状,早期识别非常困难;早年尸检结果<sup>[7-9]</sup>显示腹膜转移的发生率为 2.7%~16.0%,近年来大样本研究发现腹膜转移发生率低于 5%<sup>[8,10-12]</sup>。NSCLC 腹膜转移患者预后较差,自确诊腹膜转移之日起,中位生存期(median overall survival, mOS)少于 3 个月<sup>[8,12]</sup>。因此,早期发现及规范治疗是管理腹膜转

移的关键,国内外此方面研究甚少。

本研究收集了确诊且随访资料完整的 5 例 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 腹膜转移患者,对临床资料进行回顾,并分析可能的预后因素。

## 资料与方法

### 一、病例选择

收集 2014 年 8 月—2019 年 6 月在广西医科大学第二附属医院胸心外科收治的 NSCLC 患者,通过电子病历信息系统查询诊断中含有腹腔积液、腹膜转移的患者,同时满足如下标准。

1. 纳入标准:组织或细胞病理证实为 NSCLC;影像学资料完整;具备腹膜转移影像典型特征或 MRI 提示腹膜增厚、腹膜结节、网膜饼、肠系膜增厚及结节、腹水<sup>[13]</sup>或细胞学检查证实为腹膜转移。

2. 排除标准:有胃癌、结直肠癌或卵巢癌病史;缺乏影像学特征且无细胞学检查结果。

### 二、资料收集

收集、记录患者在诊断 NSCLC 时的临床资料。包括年龄、性别、病理类型、肿瘤分期、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)和 *EGFR*

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2020.02.10

作者单位:530007 南宁,广西医科大学第二附属医院胸心外科

通讯作者:刘涛,Email:191648353@qq.com

T790M 检测结果、肿瘤治疗(包括化学治疗、靶向治疗、抗血管治疗、免疫治疗等)、治疗效果和生存状态。

### 三、观察指标

根据相关标准<sup>[14]</sup>进行肿瘤分期。本研究主要观察和分析指标为 mOS, 其中 mOS1 是指从确诊不可切除的中晚期肺癌开始或根治性切除术后发生复发和/或转移开始接受一线 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗至出现肿瘤耐药的时间; mOS2 是指从确诊腹膜转移开始至死亡或随访终点的时间。

### 四、随访

采用定期返院复查及电话随访。随访开始时间为 2014 年 10 月, 末次随访时间为 2019 年 6 月, 随访完成率为 100.0%。

### 五、统计学方法

因病例数偏少, 仅行百分比和中位数计算, 并对相关信息进行描述性分析。

## 结 果

### 一、临床特征

共收集符合纳入标准的患者 5 例, 一般资料及治疗和生存情况见表 1。5 例患者均为异时性转移, 中位年龄 47.5 岁(36~75 岁), 年龄 < 60 岁的患者居多, 占 80.0%(4/5); 女性患者占比偏高, 为 60.0%(3/5); 3 例接受根治术手术, 2 例未接受过手

术治疗。5 例患者病理学类型均为腺癌。19 外显子突变者 1 例, 21 外显子突变者 2 例, 18 外显子突变者 2 例; T790M 突变 3 例。在确诊腹膜转移时, 合并胸腔积液 4 例, 腹盆腔脏器转移 1 例, 腹膜后淋巴结转移 1 例。

### 二、治疗情况

5 例患者在确诊或者行手术治疗后肿瘤发生转移接受 EGFR-TKI 治疗, 均一线治疗。耐药后 5 例患者接受二次基因检测, 3 例发生 EGFR T790M 突变。后线治疗: 3 例 EGFR T790M 突变患者, 1 例给予 AZD9291[奥斯替尼(osimertinib)]联合血管生成抑制剂(安罗替尼)治疗, 2 例给予单纯 AZD9291 治疗; 2 例无 EGFR T790M 突变患者, 1 例给予化学治疗联合血管抑制剂[阿帕替尼(apatinib)]治疗, 1 例仅给予血管生成抑制剂[安罗替尼(anlotinib)]治疗。

### 三、生存情况

5 例 NSCLC 腹膜转移患者中 3 例死亡。① mOS1: 总体为 14.4 个月。19 外显子突变者为 18.8 个月, 21 外显子突变者为 16.5 个月, 18 外显子突变者为 10.6 个月。② mOS2: 总体为 8.3 个月。EGFR T790M 突变者为 9.4 个月, 无 EGFR T790M 突变者为 5.2 个月; 靶向治疗联合血管抑制剂治疗者为 11.6 个月, 单纯靶向治疗者为 8.3 个月, 化学治疗联合血管抑制剂治疗者为 6.2 个月, 单纯血管抑制剂治疗者为 4.2 个月。

表 1 5 例患者的临床资料汇总

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
性别	女	女	男	男	女
年龄(岁)	57	42	51	75	36
初诊分期	I A	IV	I A	I B	IV
手术	是	否	是	是	否
胸水	否	否	是	是	是
EGFR 突变	21 外显子	18 外显子	21 外显子	19 外显子	18 外显子
一线药物	厄洛替尼	厄罗替尼	埃克替尼	埃克替尼	吉非替尼
T790M 突变	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
mOS1(个月)	10.8	13.5	22.7	18.8	18.1
二线药物	AZ9291	阿帕替尼+化学治疗	AZ9291+安罗替尼	安罗替尼	AZ9291
OmS2(个月)	9.4	6.2	11.6	4.2	7.2
存活	否	否	是	否	是

## 讨 论

腹膜转移是 NSCLC 罕见转移部位之一,由于缺乏特异性症状,早期发现困难。本研究中 5 例腹膜转移患者均为肺腺癌,确诊腹膜转移时 60%(3/5)合并胸腔积液,与其他研究结果类似。Sato 等<sup>[8]</sup> 26 年观察的 1 041 例肺癌患者中 12 例发生腹膜转移,病理类型腺癌居多<sup>[8]</sup>;Su 等<sup>[12]</sup> 报道的 30 例腹膜转移患者中,亦是肺腺癌居多。Patil 等<sup>[11]</sup> 观察 410 例 NSCLC 患者,33 例腹膜转移患者中 26 例合并胸腔积液。因此,肺腺癌和胸腔积液的肺癌患者或许是需要关注的腹膜转移高危人群。可能因为:①肺腺癌易发生血行转移,而血行转移是 NSCLC 发生腹膜转移的主要机制之一;②在肺腺癌中,驱动基因突变所占比例高,靶向治疗在提高患者生存期的同时,也延长了肿瘤细胞适应腹膜微环境的时间,进而提升了腹膜转移的发生率;③Takagi 等<sup>[17]</sup> 在淋巴管平滑肌增多症肺疾病患者中发现,隔膜具有丰富的淋巴网络,乳糜样积液可以通过隔膜病灶发生淋巴管渗透到腹腔,因此伴有恶性胸腔积液的患者,不除外肿瘤侵犯隔膜,进而通过淋巴道转移导致腹膜转移。本组资料分析显示:mOS2 总体为 8.3 个月;T790M 突变阳性患者(9.4 个月) > T790M 突变阴性患者(5.2 个月);靶向治疗联合血管抑制剂治疗患者(11.6 个月) > 单纯靶向治疗患者(8.3 个月) > 血管抑制剂治疗+化学治疗患者(6.2 个月) > 血管抑制剂治疗患者(4.2 个月)。对照既往研究效果:Sato 等<sup>[8]</sup> 和 Su 等<sup>[12]</sup> 发现,未接受治疗的腹膜转移患者 mOS2 分别为 15 d 和 2 个月;Niu 等<sup>[10]</sup> 报道了 24 例肺癌腹膜转移患者, mOS2 为 2.8 个月,1 年生存率为 14.9%。Abbate 等<sup>[18]</sup> 报道的 60 例肺癌腹膜转移患者, mOS2 为 3.5 个月。综上所述,本组 5 例患者 mOS 较以往研究入组的病例要好,考虑原因:本研究入组均为 EGFR 突变阳性患者,并且出现 T790M 耐药突变;同时,患者接受靶向治疗+/-血管抑制剂治疗;尽管如此,5 例患者整体 mOS 不长,结合既往研究,提示肺癌腹膜转移患者预后差,其原因可能是:①肺癌腹膜转移患者多合并胸腔积液,一旦出现恶性腹水,通常意味着患者已进入终末期,大多数患者身体状况差,尤其是无耐药突变患者失去了治疗机会;②按照“种

子—土壤”学说,腹膜不是肺癌细胞适合生存的微环境,肿瘤细胞需要经历较长时间适应才能存活;一旦存活下来,肿瘤细胞的侵袭和增殖能力将增强,进而加速对机体的破坏。

肺癌腹膜转移的治疗目前仍是临床上面临的巨大挑战。本研究确诊腹膜转移后患者的 mOS2 为 8.3 个月,T790M 突变阳性患者 mOS2(9.4 个月) > T790M 突变阴性患者(5.2 个月),可见有效的治疗能给腹膜转移患者带来生存获益。Su 等<sup>[12]</sup> 研究中也证实了这一结果,9 例接受化学治疗的腹膜转移患者生存率显著提高。Niu 等<sup>[10]</sup> 在 193 例罕见转移的肺癌患者中发现,全身治疗联合局部治疗组比单纯全身治疗组和仅最佳支持治疗组的生存期显著延长。此外,Hsu 等<sup>[16]</sup> 报道贝伐珠单抗联合化疗或者靶向治疗可使腹膜转移患者 mOS2 延长。分析患者获益的原因可能是:①能够接受化疗的患者,身体状态本身就好于不能接受治疗的患者;②腹膜转移患者能对治疗产生应答,特别是血管生成阻断治疗,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阻断,目前已经清楚 VEGF 过表达能显著增加血管渗透性,诱导胸水或腹水发生<sup>[19]</sup>。Verheul 等<sup>[20]</sup> 发现 VEGF 在恶性腹水中的活性水平显著升高,阻断 VEGF 能够改善腹腔积液。本研究首次报道了安罗替尼或阿帕替尼联合靶向治疗或化学治疗对腹膜转移患者有效,这类药物亦是 VEGF 受体、纤维母细胞生长因子受体、血小板源性生长因子受体等多个靶点的 TKI,抑制血管生成;③本研究中含有基因耐药突变患者的生存期更长,与 Abbate 等<sup>[18]</sup> 研究结果类似。Kobayashi 等<sup>[21]</sup> 所报道的 1 例在腹膜转移患者腹腔积液中检测到 EGFR S768I 突变,应用阿法替尼治疗有效,无进展生存期已超过 12 个月。因此,对于身体状况较好的腹膜转移患者,积极治疗能够使患者获益,化学治疗或靶向联合抗血管生成治疗在腹膜转移患者治疗方面具有良好前景。

本研究的缺陷在于:①选取样本量较小,故选择性偏倚可能性大;②本研究主要依靠细胞学或影像学诊断,未纳入影像特征不典型的患者和因疾病处于终末期未诊治的可能合并腹膜转移的患者,因此腹膜转移的发生率可能被低估。靶向治疗及抗血管生成治疗可能是腹膜转移治疗的最佳策略,需要前瞻性临床研究加以验证。

## 参 考 文 献

- 1 Torre R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- 2 Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- 3 Torre L A, Siegel R L, Jemal A. Lung cancer statistics[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 893: 1-19.
- 4 Ai X, Guo X, Wang J, et al. Targeted therapies for advanced non-small cell lung cancer. Oncotarget, 2018, 9(101): 37589-37607.
- 5 Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Molecularly targeted therapies in locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(5): 467-472.
- 6 Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, et al. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Ther Adv Med Oncol, 2018, 10: 1758834017745012.
- 7 曹宝山, 刘燕娥, 尹文琤, 等. 非小细胞肺癌腹膜转移预后因素的单中心回顾性分析[J]. 中国肺癌杂志 J, 2019, 22(3): 143-150.
- 8 Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients[J]. Oncol Rep, 2001, 8(6): 1305-1307.
- 9 Sereno M, Rodriguez-Esteban I, Gomez-Raposo C, et al. Lung cancer and peritoneal carcinomatosis[J]. Oncol Lett, 2013, 6(3): 705-708.
- 10 Niu F Y, Zhou Q, Yang J J, et al. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 149.
- 11 Patil T, Aisner D L, Noonan S A, et al. Malignant pleural disease is highly associated with subsequent peritoneal metastasis in patients with stage IV non-small cell lung cancer independent of oncogene status[J]. Lung Cancer, 2016, 96: 27-32.
- 12 Su H T, Tsai C M, Perng R P. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer[J]. Respirology, 2008, 13(3): 465-467.
- 13 Diop A D, Fontarensky M, Montoriol PF, et al. CT imaging of peritoneal carcinomatosis and its mimics [J]. Diagn Interv Imaging, 2014, 95(9): 861-872.
- 14 Detterbeck F C, Boffa D J, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest 2009, 136(1): 260-271.
- 15 曾军, 周夏飞, 杨帆, 等. 非小细胞肺癌罕见转移分布与预后的相关性分析 [J]. 成都医学院学报, 2018, 13(6): 723-726.
- 16 Hsu J F, Lee Y L, Chang H L, et al. Clinical efficacy of concurrent bevacizumab for malignant ascites in nonsquamous cell carcinoma of the lung[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2019, 15(5): e126-e131.
- 17 Takagi Y, Sato T, Morio Y, et al. A pleuro-peritoneal communication through the diaphragm affected with lymphangiomyomatosis[J]. Intern Med, 2010, 49(5): 439-445.
- 18 Abbate M I, Cortinovis D L, Tiseo M, et al. Peritoneal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer: retrospective multicentric analysis and literature review[J]. Future Oncol, 2019, 15(9): 989-994.
- 19 Zebrowski BK, Yano S, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions [J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(11): 3364-3368.
- 20 Verheul HM, Hoekman K, Jorna AS, et al. Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion formation[J]. Oncologist, 2000, 5 (Suppl 1): S45-S50.
- 21 Kobayashi H, Wakuda K, Takahashi T. Effectiveness of afatinib in lung cancer with paralytic ileus due to peritoneal carcinomatosis[J]. Respirol Case Rep, 2016, 4(6): e00197.

(收稿日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 王淑平)

赵伯居, 毛家远, 蔡志强, 等. 表皮生长因子受体基因突变非小细胞肺癌腹膜转移 5 例预后分析[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2020, 7(2): 116-119.